

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

11.10.00

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年10月12日

REC'D 04 DEC 2000

WIPO

PCT

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第290341号

出願人

Applicant (s):

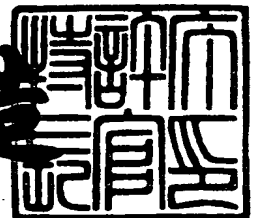
サントリー株式会社

PRIORITY
DOCUMENTSUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年11月17日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3094863

【書類名】 特許願

【整理番号】 992039

【提出日】 平成11年10月12日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K

【発明者】

 【住所又は居所】 群馬県邑楽郡千代田町大字赤岩字くらかけ 2 7 1 6 番地
 1 サントリー株式会社 医薬センター内

 【氏名】 野村 正明

【発明者】

 【住所又は居所】 群馬県邑楽郡千代田町大字赤岩字くらかけ 2 7 1 6 番地
 1 サントリー株式会社 医薬センター内

 【氏名】 小嶋 拓巳

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都千代田区紀尾井町4番1号 ニューオータニガー
 デンコート8階 サントリー株式会社内

 【氏名】 野澤 成則

【特許出願人】

 【識別番号】 000001904

 【氏名又は名称】 サントリー株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100089705

 【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル2
 06区 ユアサハラ法律特許事務所

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 社本 一夫

 【電話番号】 03-3270-6641

【選任した代理人】

 【識別番号】 100071124

【弁理士】

【氏名又は名称】 今井 庄亮

【選任した代理人】

【識別番号】 100076691

【弁理士】

【氏名又は名称】 増井 忠弐

【選任した代理人】

【識別番号】 100075236

【弁理士】

【氏名又は名称】 栗田 忠彦

【選任した代理人】

【識別番号】 100075270

【弁理士】

【氏名又は名称】 小林 泰

【選任した代理人】

【識別番号】 100092886

【弁理士】

【氏名又は名称】 村上 清

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 051806

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9706781

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 経口医薬組成物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 白糖を用いる造粒によって得られる速崩壊性の経口医薬組成物。

【請求項 2】 有効成分が水に溶解する薬剤である請求項 1 記載の経口医薬組成物。

【請求項 3】 有効成分がペネム系化合物である請求項 1 または請求項 2 記載の経口医薬組成物。

【請求項 4】 有効成分がファロペネムナトリウムである請求項 1 ないし請求項 3 記載の経口医薬組成物。

【請求項 5】 流動層造粒法で製造される請求項 1 ないし請求項 4 記載の経口医薬組成物。

【請求項 6】 白糖の配合量が組成物の総重量に対して 3 0 重量%以上である請求項 1 ないし請求項 5 記載の経口医薬組成物。

【請求項 7】 用時溶解または用時懸濁して用いられる請求項 1 ないし請求項 6 記載の経口医薬組成物。

【請求項 8】 ドライシロップである請求項 1 ないし請求項 7 記載の経口医薬組成物。

【請求項 9】 水に溶かした時に澄明となる請求項 1 ないし請求項 8 記載の経口医薬組成物。

【請求項 1 0】 D-マンニトールを含有することを特徴とする請求項 1 ないし請求項 9 記載の経口医薬組成物。

【請求項 1 1】 D-マンニトールの配合量が組成物の総重量に対して 5 重量% ~ 3 0 重量%である請求項 1 ないし請求項 10 記載の経口医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、経口服用時の口腔内において、あるいは用時溶解または用時懸濁時において水を添加した際、速やかに崩壊する、更には溶解または懸濁する経口医

薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】

経口製剤は、用法用量の遵守やコンプライアンスの確保が必須の要件となる製剤である。特に、嚥下力の低い幼小児や老人にとって製剤の飲み易さは重要な要因である。幼小児や老人に適した経口剤としては、顆粒剤、散剤および細粒剤といった経口粒剤が挙げられる。経口粒剤は錠剤やカプセル剤に比してサイズが小さく飲み込みやすい上、服用量の調節が容易であるという特徴がある。一方、同様の利点を有する剤形として液剤がある。しかし、有効成分は水溶液中で安定である必要があることから、液剤として供される有効成分は限定される。一方、近年、口腔内で速やかに崩壊する速崩錠が提示されている。しかし、錠剤は取り扱い性に優れるという長所があるものの、服用量の調節が困難であるという欠点がある。従って、幼小児や老人を対象とした経口粒剤は各領域の疾患に対して望まれている製剤である。

【0003】

経口粒剤の実際の服用には、1) 直接経口的に服用し、服用直後に必要により水などを飲用する場合、2) 水などに溶解または懸濁させて服用する場合、および3) 水などに溶解または懸濁させた上でカテーテルなどを通して経管的に服用される場合がある。

【0004】

1) および2) の場合、幼小児に適用する際には、患者が服用に嫌気を感じることを避けなければならない。嫌気の原因は、味や臭いに加えて、服用時の舌触りが挙げられる。すなわち、経口粒剤中に崩壊性の悪い塊があると、服用した際に、口腔内や咽喉内での違和感の原因となり、幼小児の2度目以降の服用の拒否に繋がる。また、高齢者においては、経口粒剤の崩壊性が悪い場合には不溶性または溶解速度の遅い粒子が入れ歯の隙間に入ることによる痛みを生じるなどの不具合が生じる。その結果、コンプライアンスの低下に結びつき、用法用量が守られない事態が起こる。更には、2) や3) の場合、治療の現場では速やかな溶解または懸濁が望ましく、3) の場合には組成物中の遅溶性または難溶性の成分は

管の詰まりの原因となる。

【0005】

このように、経口粒剤では、崩壊性および溶解性は重要な性質であるが、これまでは、速やかな崩壊性および溶解性に着目した経口粒剤の設計に関しては十分には検討されていない。

【0006】

一方、経口粒剤の取り扱い性を考慮すると、粒度が小さい粉末状の製剤の場合、包装のシートや容器への付着、あるいは飛散といった問題が生じる。そのため、このような問題の少ない適度に造粒された製剤が好ましい。また、経口粒剤の製造にあたっては、一般的に造粒工程で結合剤を添加して造粒を行う。造粒性の悪い混合粉末を造粒する際には、結合力の強い結合剤を選択するか、多量の結合剤を用いる必要がある。しかし、その場合、造粒性は良くなるものの、得られる造粒物は硬くなり、概して崩壊性や溶解性の低下を招き、経口粒剤として適さない。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

そこで、本発明者らは、経口服用時の口腔内において、あるいは用時溶解または用時懸濁時において、速やかな崩壊性や溶解性を有する、取り扱い性の良好な経口粒剤を製造することができる応用範囲の広い技術の開発を課題として、鋭意研究を重ねた。その結果、白糖を造粒に使用すれば、結合剤の使用量を低減させても、経口服用時の口腔内において、あるいは用時溶解または用時懸濁時において、速やかな崩壊性と更には溶解性を示す経口粒剤の製造が可能であることを見出し、本発明を完成した。

【0008】

【課題を解決するための手段】

すなわち本発明は、白糖を用いる造粒によって得られる速崩壊性の経口医薬組成物である。本発明によれば、結合剤の使用量を低減して、経口粒剤を製造することができるため、速崩壊性、更には速溶解性の経口粒剤を提供できる。また、本発明によれば、甘味剤として白糖の使用が求められる経口粒剤、例えばドライ

シロップにおいて、官能性や有効成分の安定性等を考慮した、その他の添加剤を配合して、安定でコンプライアンスの良い経口粒剤を提供できる。

【0009】

【発明の実施の形態】

本発明の速崩壊性の経口医薬組成物は、有効成分、白糖および必要によりその他の添加剤の混合物を造粒して製造することが出来る。

以下に本発明の医薬組成物について詳細に説明する。

【0010】

本発明において、組成物中の白糖の配合量は造粒可能な範囲であれば特に限定されないが、有効成分や他の成分の種類や量により、製剤として求められる性質を満足する範囲で適宜選択される。良好な造粒物を得るための白糖の配合量は、組成物全体に対して30重量%以上が好ましい。

【0011】

本発明に使用できる有効成分は、経口粒剤としてとして投与されるものならば特に限定されない。例えば循環器系薬物としては、塩酸ピルジカイニド、モルシドミン、ピンボセチン、プロプラノロール、メチルドパ、ジピリダモール、フロセミド、トリウムテレン、ニフェジピン、アテノロール、スピロノラクトン、メトプロロール、ピンドロール、カプトプリル、硝酸イソソルビドなどが、中枢神経系薬物としては、ジアゼパム、イデベノン、アスピリン、イブプロフェン、パラセタモール、ナプロキセン、ピロキシカム、ジクロフェナック、インドメタシン、スリンダック、ロラゼパム、ニトラゼパム、フェニトイン、アセトアミノフェン、エテンザミド、ケトプロフェンなどが、消化器系薬物としては、シメチジン、ラニチジン、パンクレアチン、5-アミノサリチル酸、ランソプラゾールなどが、呼吸器系薬物としては、アムレキサノクス、デキストロメトルファン、テオフィリン、ブソイドエフェドリン、サルブタモール、グアイフェネシンなどが、抗生物質および化学療法剤としては、セファレキシン、セファクロール、セフラジン、アモキシリン、ピバンピシリン、バカンピシリン、ジクロキサシリン、エリスロマイシン、エリスロマイシンステアレート、リンコマイシン、ドキシサイクリン、トリメトプリム、スルファメトキサゾールおよび後述の化合物1など

が、代謝系薬物としては、セラペプターゼ、グリペンクラミド、塩化カリウムなどが、ビタミン系薬物としては、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンC、フルスルチアミンなどが挙げられる。また、経口毒性がない等の安全性を有し、医薬上許容されるものであれば、これらの化合物は、例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムのようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属との塩、リジンなどのアミノ酸塩あるいはアンモニウム塩、塩酸や硝酸といった無機酸との塩、酢酸やクエン酸といった有機酸との塩のいずれでも良く、また水和物などの溶媒和物として使用しても良い。

【0012】

また、本発明においては、医薬組成物として水に溶解する性質が必要な場合、有効成分は、水に溶解する化合物を適宜選択することが出来る。なお、本発明でいう水に溶解する化合物とは、第十二改正日本薬局方通則における溶解性を示す用語で、極めて溶けやすい、溶けやすい、やや溶けやすい、またはやや溶けにくい、に該当する化合物を示す。すなわち、溶質1gまたは1mlを溶かすのに要する溶媒量が100ml未満の化合物をいう。

【0013】

本発明の組成物は、他の添加剤の使用が許容されるため、有効成分が水に不安定であって液剤あるいはシロップ剤として用いることが出来ない場合に好適に用いることが出来る。一般に水に不安定であるペネム系の化合物は、本発明の実施の態様として好適である。

【0014】

ペネム系の化合物は、ペニシリンとセファロsporinの構造を融合するという概念に基づいて設計された非天然型の β ラクタム系化合物であり（例えばWoodward, R.B., In Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics; E lks, J., Ed; The Chemical Society; London, 1977; Spec. No. 28, p 167-180、特開昭61-207387号、特開昭63-162694号、特開昭60-222486号および特開昭54-119486号）、 β ラクタム系抗生物質のペニシリン系抗生物質およびセフェム系抗生物質が有する幅広い抗菌スペクトルおよび高い安全性と、カルバペネム系抗生物質がもつ強い抗菌力および β ラクタマーゼに対する高い安定性を兼ね備え

た新しいタイプの抗生物質である。

【0015】

ペネム系化合物のうち、現在、(+)-(5R, 6S)-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-3-[(R)-2-テトラヒドロフリル]-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウムの2.5水和物(ファロペネムナトリウム、以下、化合物1という)の錠剤が感染症の治療薬として使用されている。化合物1はペネム環という新規な骨格により、メチシリン感性黄色ブドウ球菌(MSSA)、化膿連鎖球菌、肺炎球菌のみならず、従来の β -ラクタム薬では十分効果が及ばなかったペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)、口腔連鎖球菌、腸球菌をはじめとするグラム陽性菌に強い抗菌活性を示し、また、インフルエンザ菌などのグラム陰性菌、バクテロイデス属などの嫌気性菌まで幅広く抗菌力を示すことが報告されている(化学療法の領域, Vol.13, No.10, p.74-80, 1997)。さらに、*Porphyromonas gingivalis*をはじめとする歯周炎の病原性菌に対する強い抗菌活性(CHEMOTHERAPY, Vol.42, S-1, p.38-50, 1994)の他、近年耐性化が目立っている歯性感染症由来の菌種に対しても強い抗菌活性をもつことが報告されている(日本化学療法学会雑誌, Vol.45, No.11, p.965-971, 1997)。

【0016】

本発明に用いられるペネム系化合物としては、抗菌活性を有し、感作性および経口毒性がない等の安全性を有し、医薬上許容されるものであれば特に限定されない。具体的には、前述の化合物1が挙げられる。さらに、化合物1の3位の置換基が、1, 4-ジオキサ-2-イル基、エチルスルファニル基、3-テトラヒドロフリルメチル基、メトキシメチル基、((アミノカルボニル)オキシ)メチル基、(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ基等の化合物が挙げられる。さらに、これらの化合物は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムのようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属との塩やリジンなどのアミノ酸塩あるいはアンモニウム塩などいずれでも良く、また水和物などの溶媒和物として使用しても良い。

【0017】

また、本発明においては、医薬組成物として水に溶解する性質が必要な場合、有効成分のペネム系化合物は、水への溶解性を考慮して適宜選択することが出来る。

【0018】

また、組成物中の有効成分の含有量は薬剤の種類や適応疾患等に応じて適宜決定すればよい。化合物1を用いる場合、遊離無水物として組成物全体に対して、例えば、2～20重量%程度配合される。

【0019】

このようにして得られる製剤の投与量は、適応症、症状や年齢などにより差異はあるが、例えば、ペネム系化合物の場合、一般的に成人（60kgとして）においては、一日につき50～1500mg（力価）、好ましくは約100～1000mg（力価）である。小児の場合は、体重に応じて換算した量を投与することができる。

【0020】

本発明によれば、崩壊性や溶解性に優れた医薬組成物を提供できるが、更に、製剤一般に必要な要件である安定性や取り扱い易さ、あるいはコンプライアンスの向上のために必要な、味、臭い、色を改善するために、必要により、各種添加剤を選択して用いることが出来る。その他の添加剤としては、（1）乳糖、デンプン、結晶セルロース、D-マンニトール、ぶどう糖およびリン酸カルシウムなどの賦形剤、（2）デンプン、クロスカルメロースナトリウムのような崩壊剤、（3）D-マンニトール、D-ソルビトール、アスパルテームおよびクエン酸などの甘味剤や矯味剤、（4）ポリエチレングリコール等の可塑剤、（5）EDTAなどのポリアミノカルボン酸系キレート化剤およびその塩、ピロ亜硫酸ナトリウム、L-アスコルビン酸といった安定化剤、（6）パラオキシ安息香酸エステルや塩化ベンザルコニウムといった保存剤の他、着色剤や着香剤などを用いることができる。これらの添加剤の種類および配合量は製剤として求められる有効成分の安定性や味などの特性を考慮して、適宜設定することができる。また、本発明においては、医薬組成物として水に溶解する性質が必要な場合、添加剤は、水への溶解性を考慮して適宜選択することが出来る。

【0021】

さらに、本発明の組成物中には、経口粒剤の速やかな崩壊性や溶解性を損なわない範囲で、ヒドロキシプロピルセルロースやポリビニルピロリドンのような結合剤を必要により配合することができる。速やかな崩壊性や溶解性を確保するためには、結合剤の種類は結合力の弱いものが望ましく、さらに結合剤の配合量は、組成物重量に対して、5重量%以下、特に望ましくは2重量%以下が好ましい。

【0022】

本発明の経口医薬組成物は経口粒剤を製する常法に従って製造することができる。造粒方法としては、押し出し造粒法、攪拌造粒法、転動造粒法、流動層造粒法、解砕造粒法、破碎造粒法などの一般的な造粒法を用いることができるが、1) 空隙率が高い、2) 嵩密度が低い、3) 水への分散性が良い、といった特徴のある造粒物を得ることが容易な流動層造粒法を特に好適に用いることが出来る。

【0023】

本発明によれば、顆粒剤、散剤および細粒剤といった経口粒剤を製造することができる。これらの製剤は、直接、経口的に服用することが出来るほか、水を含む溶媒に用時溶解または用時懸濁させた状態で用いることが出来る。本発明で言う用時溶解または用時懸濁する製剤とは、製品出荷時の形態としては固形であるが、医薬品の開封後から適用までの間に溶解または懸濁する製剤のことを言う。通常は適用の直前に溶解または懸濁される。

【0024】

経口粒剤の有用な剤形としてドライシロップがある。ドライシロップは、用時溶解または用時懸濁して用いるシロップ剤であり、医薬品の苦味や不味を糖類の甘味作用と粘稠性、および添加される種々の着香剤などによって隠ぺいし、適当な着色料による好ましい色調などにより服用しやすくした優れた製剤である。また、ドライシロップには、溶解または懸濁する際に、溶媒として水以外にも、ジュースまたは牛乳などの水を含む液体を用いることができる。すなわち、幼小児や高齢者にも服用しやすい製剤であることが必須の要件であるドライシロップには、水を添加した際に速やかな崩壊性を示すことを特徴とする本発明の組成物は

好適に用いることが出来る。

【0025】

本発明においては、ドライシロップに類似した経口粒剤、すなわち、白糖を多く含み実質的に用時溶解または用時懸濁して用いられる顆粒剤、散剤および細粒剤なども本発明の実施の態様として同様に好適である。

【0026】

顆粒剤、散剤および細粒剤といった経口粒剤、特にドライシロップを用時溶解または用時懸濁して使用する際、例えば病院においては、経口粒剤に水を添加してから入院患者の服用までに時間を要する場合がある。あるいは、主に家庭では経口粒剤に水を添加してから数回に分けて使用される。これらの場合、懸濁液は静置されることになるため、不溶性成分が沈殿し、そのため、有効成分の均一性が損なわれ、用法用量が守られない事態が起こる。

【0027】

また、組成物中に不溶性の成分が存在する場合、幼小児においては、舌触りの悪さが服用の拒否に結びつく場合がある。また、高齢者においては、不溶性の成分が入れ歯の隙間に入ることによる痛みを生じるなどの不具合が生じる。その結果、コンプライアンスの低下に結びつき、用法用量が守られない事態が起こる。さらに、カテーテルなどを通して経管的に服用される場合は、不溶性成分は管の詰まりの原因になる。従って、懸濁液中の不溶性成分はできるだけ低減されることが望ましく、経口粒剤中の全ての組成物が均一に溶解される製剤が切望されている。

【0028】

白糖は水に対する溶解性が極めて良いため、本発明の組成物は水に溶解した際に均一に澄明となる経口粒剤を提供することができる。水に均一に溶解するドライシロップは本発明の好ましい態様の一つである。

【0029】

本発明における、水に溶解するドライシロップとは、適量の水と混和した際に不溶性成分を認めずに澄明となるドライシロップを言う。一般に、ドライシロップを溶解または懸濁する際の水の量は、(1)有効成分の安定性に与える濃度の

影響、(2) 医療現場での扱い易さ、および(3) 患者の飲みやすさなどを考慮して適宜設定される。例えば、市販されているドライシロップのうち、ジョサマイドライシロップ(山之内製薬(株))やエリスロシンドライシロップ(大日本製薬(株))については、添付文書に40mg(力価)/mLの懸濁液の調製例が示されている。本発明においては、水に溶解するドライシロップとは、使用範囲、例えば、有効成分を40mg(力価)/mLの濃度とした際に、有効成分および添加剤が水に溶解するドライシロップを言う。

【0030】

ドライシロップの好適な例としては抗生物質製剤が挙げられる。特に上述した高い安全性や強い抗菌力を持つペネム系化合物については、他のβラクタム系化合物と同様、化学的に不安定で加水分解を受けやすいことから、使用の直前までは固体状態であり、また、幼小児や高齢者に対して適切なコンプライアンスを保持し、用法用量の遵守が容易であるドライシロップの提供は強く望まれている。更に、ペネム系化合物は、糖や有機酸といったのプロトン供与基を有する化合物に対する安定性が概して悪く、さらに、用時溶解または用時懸濁後の液中での安定性を確保することが難しく、ドライシロップの提供に関しても、世の中のニーズに応えられていないのが現状である。

【0031】

そこで、本発明によれば、化合物1などペネム系化合物を有効成分とし、経口粒剤の一つの形態であるドライシロップ製剤を、速やかな崩壊性、更には速やかな溶解性や懸濁性、および安定性を確保して提供することができる。

【0032】

本発明によれば崩壊性や溶解性に優れた造粒物を提供できることに加えて、溶解後または懸濁後の安定性、あるいは固体状態での安定性の改善を意図して、必要により、各種添加剤を配合することができる。そこで、有効成分としてペネム系化合物、例えば化合物1を配合した本発明の医薬組成物の安定性を確保するために鋭意添加剤を検討した。その結果、驚くべきことに、化合物1の安定性を総じて低下させる糖類の中で、D-マンニトールを配合することによって、水を添加した後および固体状態でのペネム系化合物安定性が改善されることが見出され

た。すなわち、本発明は、有効成分としてペネム系化合物を配合した、速やかな崩壊性や溶解性を有する安定なドライシロップを提供する。

【0033】

本発明において、賦形剤でもあり、また甘味剤としての作用も有するD-マンニトールの組成物中の配合量は特に限定されないが、水を添加後の有効成分の安定性および固体状態での有効成分の安定性が確保され、製剤として求められる性質を満足する範囲で適宜選択される。また、医薬組成物として水に溶解することを考慮する場合、例えば、有効成分を40mg（力価）/mLの濃度とした際に澄明となることを目安にすると、D-マンニトールの配合量は組成物重量に対して30重量%以下であることが好ましい。また、有効成分が化合物1の場合、水に溶解後の安定性を考慮して、D-マンニトールの配合量は、組成物重量に対して5重量%以上が好ましい。

【0034】

【実施例】

以下の実施例により、本発明をさらに具体的に説明する。これらの実施例は発明の範囲を限定するものではない。

【0035】

実施例1

経口粒剤の造粒性および崩壊性に対する白糖の影響を評価した。表1に示す配合比である化合物1と白糖からなる混合粉末約200gを流動層造粒機（ニューマルメライザーNQ-LAB0 不二パウダル(株)社製）に投入して2分間混合した（品温度：24℃、吸気量：ダイヤル目盛り4～5、吸気圧力：50～100mmAq）。これに、水を1.0～1.4g/minの速度で噴霧しながら40～60分間造粒した（品温度：24℃、吸気温度：30～40℃、吸気量：ダイヤル目盛り4～5、吸気圧力：50～100mmAq）。その後、同装置で5～10分間乾燥した（品温度：24～30℃、吸気温度：30～40℃、吸気量：ダイヤル目盛り4～5、吸気圧力：50～100mmAq）。造粒物を取り出して30号（500μm）の篩で篩過して5種類の造粒物を得た。

【0036】

得られた5種類の造粒物について、微粉の割合を指標として造粒の進み具合を評価した。評価の指標としては、第12改正日本薬局方に記載されている、細粒と称するための基準の一つを用いた。すなわち、200号（75 μ m）の篩を通過する微粉の割合が全量の10重量%以下である場合、造粒性は良好であると判断した。ふるいの操作法は第12改正日本薬局方に記載されている方法に準じた。

【0037】

その結果、白糖と化合物1からなるこれらの処方では、白糖の割合が30重量%以上の組成物（試料1～試料3）の場合、良好な造粒性を示した（表1）。

【0038】

また、造粒性の良好であった3種類の造粒物について崩壊性を評価した。崩壊性の評価方法は口腔内など水分が充分には存在しない環境中を想定して設定した。すなわち、水を染み込ませたろ紙の上に置かれた直径12mm、高さ20mmのリング中に、造粒物約0.5gを入れ、2分後の造粒物の形状を観察した。その結果、白糖の配合量によらず3種類のいずれの造粒物においても速やかな崩壊性が認められた（表1）。

【0039】

以上より、白糖を造粒に使用した本発明の組成物は、結合剤を使用することなく良好な造粒性を示すことが認められた。更には、白糖の添加量の違いは経口粒剤の速やかな崩壊性には影響を及ぼさないことが示された。なお、有効成分として化合物1を用い、その他の成分を全く含有しない組成物の場合、良好な造粒性を示す白糖の配合量は30重量%以上であった。

【0040】

【表 1】

試料番号	1	2	3	4	5
成分組成比 (重量%) 化合物1	10.0	50.0	70.0	80.0	90.0
白糖	90.0	50.0	30.0	20.0	10.0
造粒性評価*	○	○	○	x	x
崩壊性評価**	○	○	○	-	-

*: ○/75 μ m以下の微粉の割合が10重量%以下の場合、x/75 μ m以下の微粉の割合が10重量%を超える場合
 **: ○/水を染み込ませたろ紙上に静置したリング(直径12mm, 高さ20mm)中に試料0.5gをに入れ、2分後に造粒物の形状を認めない。
 **: -/評価せず

【0041】

実施例 2

その他の添加剤として賦形剤成分を含む組成物について、造粒性および崩壊性

に対する白糖の影響を評価した。表 2 に示す 5 種類の造粒物を実施例 1 と同様の方法にて調製し、造粒性および崩壊性を評価した。

【 0 0 4 2 】

その結果、白糖を含む 3 種類の組成物（試料 6 - 試料 8）は、良好な造粒性と速やかな崩壊性を示した。一方、白糖を含まない組成物（試料 9、試料 1 0）については、造粒が不十分であった（表 2）。従って、組成物中に白糖を少なくとも 30 重量% 含む場合、白糖を含まない場合に比して組成物の造粒性が改善され、かつ崩壊性に優れた経口粒剤が得られることが示された。

【 0 0 4 3 】

【表 2】

試料番号	6	7	8	9	10
成分組成比(重量%) 化合物1					
白糖	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
乳糖	30.0	30.0	30.0	-	-
トウモロコシデンプン	60.0	-	-	-	-
結晶セルロース	-	60.0	-	90.0	-
造粒性評価*	○	○	○	×	×
崩壊性評価**	○	○	○	-	-

*: ○/75μm以下の微粉の割合が10重量%以下の場合、×/75μm以下の微粉の割合が10重量%を超える場合

** : ○/水を染み込ませたろ紙上に静置したリング(直径12mm, 高さ20mm)中に試料0.5gを入れ、2分後に造粒物の形状を認めない。

** : -/評価せず

【 0 0 4 4 】

実施例 3

その他の添加剤として結合剤を含む組成物について、造粒性および崩壊性に対

する白糖の影響を評価した。ヒドロキシプロピルセルロースを除く表3に示す成分組成の混合粉末約200gを流動層造粒機（ニューマルメライザーNQ-LAB0不二パウダル(株)社製）に投入して2分間混合した（品温度：24℃、吸気量：ダイヤル目盛り4～5、吸気圧力：50～100mmAq）。これにヒドロキシプロピルセルロース水溶液（試料11）、または、水（試料12）を1.0～1.4g/minの速度で噴霧しながらおよそ40～120分間造粒した（品温度：24℃、吸気温度：30～40℃、吸気量：ダイヤル目盛り4～5、吸気圧力：50～100mmAq）。この後、同装置で5～10分間乾燥した（品温度：24～30℃、吸気温度：30～40℃、吸気量：ダイヤル目盛り4～5、吸気圧力：50～100mmAq）。造粒物を取り出して30号（500 μ m）の篩で篩過して2種類の造粒物を得た。得られた造粒物について、上述の方法で造粒性および崩壊性を評価した。

【0045】

その結果、結合剤を10重量%含んで白糖を含まない組成物（試料11）は、良好な造粒性を示したものの、崩壊性が極端に悪かった。それに比して、崩壊性の改善を意図して結合剤を使用せずに白糖を用いて造粒した試料（試料12）については、良好な造粒性を保持し、かつ、速やかな崩壊性を付与することができた（表3）。従って、白糖を10重量%配合することによって、良好な造粒性を確保したまま、崩壊性の遅延の要因である結合剤の配合量の低減が可能であることが示された。

【0046】

【表 3】

表 3	試料番号	11	12
	成分組成比(重量%) 化合物 1		
	白糖	10.0	10.0
	乳糖	0.0	10.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	80.0	80.0
		10.0	0.0
	造粒性評価*	○	○
	崩壊性評価**	×	○

*: ○/75 μ m 以下の微粉の割合が10重量%以下の場合、×/75 μ m 以下の微粉の割合が10重量%を超える場合

** : ○/水を染み込ませたろ紙上に静置したリング(直径12mm, 高さ20mm)中に試料0.5gを入れ、2分後に造粒物の形状を認めない。

*** : ×/水を染み込ませたろ紙上に静置したリング(直径12mm, 高さ20mm)中に試料0.5gを入れ、2分後に造粒物が残存している。

【0047】

実施例 4

表 4 に示す成分組成の経口粒剤を調製した。すなわち、化合物 1、白糖および

D-マンニトールを流動層造粒機 (STREA-I (株)パウレック社製) に投入して約 1 5 分間混合した (排気温度: 3 0 ~ 3 4 °C、吸気量: 2 0 m³/hr)。これに、水を 3. 0 ~ 4. 0 g/min の速度で噴霧しながら約 3 0 分間造粒した (排気温度: 3 1 ~ 3 2 °C、吸気量: 1 0 ~ 4 0 m³/hr)。この後、同装置で約 3 0 分間乾燥した (排気温度: 3 4 ~ 3 7 °C、吸気量: 2 0 m³/hr)。造粒物を取り出して 30 号 (5 0 0 μm) 篩で篩過して 2 種類の経口粒剤を得た。得られた経口粒剤について、3 g をガラス瓶に入れ密栓し、6 0 °C で 1 2 日間保存し化合物 1 の含量を測定した。

【0 0 4 8】

組成物中の化合物 1 の含量の測定は高速液体クロマトグラフ法で行った。すなわち、オクタデシルシリル化シリカゲルを充填したステンレス製の高速液体クロマトグラフ用のカラムを用いた。カラム温度は 4 0 °C に設定した。移動相には、4 5 mM リン酸二水素カリウム、5 mM リン酸一水素ナトリウムおよび 5 mM 臭化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムからなる溶液の 840 mL にアセトニトリル 1 6 0 mL を混合した液を用いた。流量は、化合物 1 の保持時間が 1 1 分になるように調整した。検出器には、紫外吸光光度計を用い、3 0 5 nm の波長で測定した。

【0 0 4 9】

その結果、D-マンニトールを含まない試料 (試料 1 3) については、保存後の性状は黄みを帯び、また、化合物 1 の残存率は 8 3. 0 % であった。一方、D-マンニトールを 5 重量% 含む試料 (試料 1 4) では、性状については試料 1 3 に比して着色の程度が軽減され、また、残存率は 9 1. 1 % と試料 1 3 に比して高値であった (表 4)。従って、本発明の経口粒剤では、固体状態において、D-マンニトールの少なくとも 5 重量% の配合により、化合物 1 の安定性が改善される効果が示された。

【0 0 5 0】

【表 4】

表 4	試料番号	13	14
成分組成比 (mg)	化合物 1	123.5	123.5
	白糖	876.5	826.5
	D-マンニトール	0	50
安定性試験成績	開始時の性状	白色の造粒物	白色の造粒物
	60°C/12日後 性状	黄色の造粒物(凝集)	薄い黄色の造粒物(凝集)
	60°C/12日後 残存率(%)	83.0	91.1

【 0 0 5 1 】

実施例 5

白糖を含む水溶液中での化合物 1 の安定性に対するD-マンニトールの影響を

評価した。表5に示す処方各混合粉末について、化合物1の濃度が49.4 mg/mL (40 mg/(力価) mL) となる水溶液を調製した。得られた水溶液5 mLをガラス瓶に入れ密栓し、25℃で7日間保存し化合物1の含量を測定した。化合物1の含量は上述のHPLC法に準じて測定した。

【0052】

その結果、D-マンニトールを含まない試料(試料15)では、25℃で7日間保存した後の残存率は83.5%であった。一方、D-マンニトールを4.9重量%~29重量%含む試料(試料16~試料19)の残存率はいずれも約90%であった(表5)。従って、D-マンニトールによる、白糖を含む水溶液中での化合物1の安定性の改善の効果が示された。すなわち、水に不安定なペネム系化合物の一つである化合物1を有効成分とした本発明の医薬組成物について、組成物重量に対して約5重量%以上のD-マンニトールを配合することで、水に溶解または懸濁後の十分な安定性を確保することが可能となったことが示された。

【0053】

【表 5】

表5	試料番号	15	16	17	18	19
	成分組成比(mg/ml)					
	化合物1	49.4	49.4	49.4	49.4	49.4
	白糖	360	340	320	280	240
	D-マンニトール	0	20	40	80	120
	安定性試験成績	25℃/7日後	残存率(%)			
		83.5	89.3	91.2	91.6	92.0

【 0 0 5 4 】

実施例 6

本発明の経口粒剤について、医薬組成物として水に溶解する性質が必要な場合を想定して、D-マンニトールの添加量の上限の目安を設定することを目的とし、以下の試験を行った。

【0055】

化合物1の濃度が49.4 mg/mL (40 mg/(力価) mL) となるように表6に示す処方の混合粉末を水分に溶解または懸濁し、水溶液または懸濁液の性状(液状)を評価した。その結果、組成物重量に対するD-マンニトールの配合量が、29.3重量%(試料20)の場合、完全に溶解して澄明となった。一方、D-マンニトールの配合量が、34.2重量%(試料21)および39.1重量%(試料22)の場合、不溶性成分が認められた(表6)。なお、文献的な飽和溶解度によっても指示されることから、この不溶性成分はD-マンニトールと判断された。

【0056】

従って、医薬組成物として水に溶解する性質が必要な場合、本発明の経口粒剤中のD-マンニトールの配合量は、組成物重量に対して約30重量%以下が望ましい。ただし、溶解に使用される水の量が上述よりも多い場合、あるいは懸濁液であっても許容される場合には、本発明の経口粒剤中のD-マンニトールの配合量を適宜増量することができる。

【0057】

【表 6】

表6	試料番号	20	21	22
	成分組成比(mg/ml)	49.4	49.4	49.4
	化合物1	240	220	200
	白糖	120	140	160
	D-マンニトール			
	液状	透明	懸濁	懸濁

【0058】

実施例 7 ドライシロップの製造

〔ドライシロップの製剤例1～3〕

表 7 の成分組成のドライシロップを流動層造粒法にて製造した。すなわち、化合物 1、白糖、D-マンニトールおよびメタケイ酸アルミン酸マグネシウム（試料 24 の場合）を流動層造粒機（STREA-I（株）パウレック社製）に投入して約 15

分間混合した(排気温度: 30~34℃、吸気量: 20m³/hr)。これに、別にヒドロキシプロピルセルロース(試料23および試料24の場合)及びバナナ香料を水に溶解して調製した水溶液を3.0~4.0g/minの速度で噴霧しながら約30分間造粒した(排気温度: 31~32℃、吸気量: 10~40m³/hr)。造粒終了後に同装置で30分間乾燥した(排気温度: 34~37℃、吸気量: 20m³/hr)。造粒物を取り出して約30号(500μm)の篩で篩過して3種類の白色のドライシロップを得た。得られたドライシロップについて、製剤的評価を行った。

【0059】

各ドライシロップの粒度分布を測定したところ、75μm以下の微粉の割合はいずれも10重量%以下であり、結合剤の有無に関わらず良好な造粒性を示した。また、上述の方法で崩壊性を評価したところ、いずれのドライシロップも速やかな崩壊性を示した。また、これらのドライシロップを化合物1の濃度が49.4mg/mL(40mg(力価)/mL)となるように精製水を添加したところ、いずれも速やかに崩壊し、不溶性分であるメタケイ酸アルミン酸マグネシウムを配合した試料(試料24)については白色の懸濁液、他の2試料(試料23および試料25)については無色澄明の水溶液となった(表7)。

【0060】

以上より、本発明の組成物であるドライシロップは、良好な造粒性を有すること、および、速やかに崩壊して溶解または懸濁することが示された。また、添加剤の組成を選択することによって、水に均一に溶解するドライシロップを提供することが可能であることが示された。

【0061】

【表 7】

表 7	試料番号	23	24	25
	成分組成比 (重量%)			
	化合物 1	12.35	12.35	12.35
	白糖	55.85	55.85	57.85
	D-マンニトール	29.80	29.30	29.80
	ヒドロキシプロピルセルロース	2.00	2.00	0.00
	マケイ酸アルミン酸マグネシウム	0.00	0.50	0.00
	バナナ香料	微量	微量	微量
性状		白色造粒物	白色造粒物	白色造粒物
造粒性評価	粒度分布(%) 500 μ m以上	0.2	0.1	0.1
	355 \sim 500 μ m	13.7	8.4	5.7
	177 \sim 355 μ m	75.2	81.9	71.2
	75 \sim 177 μ m	8.6	7.1	19.6
	75 μ m以下	2.3	2.5	3.4
崩壊性評価*		○	○	○
液状**		無色澄明	白色懸濁	無色澄明

*: ①/水を染み込ませたる紙上に静置したリング(直径12mm, 高さ20mm)中に試料0.5gを入れ、2分後に造粒物の形状を認めない。

** : 試料4gを水10mlに溶解または分散させた時の液状を観察した。

【0062】

〔ドライシロップの製剤例 4〕

表 8 の成分組成のドライシロップを流動層造粒法にて製造した。すなわち、化合物 1、白糖及びD-マンニトールからなる混合粉末約4.9kgを流動層造粒機（ニューマルメライザーNQ-230 不二パウダル(株)社製）に投入して2分間混合した。これに、別にヒドロキシプロピルセルロース及び黄色5号を水に溶解して調製

した結合液を噴霧しながら約50分間造粒した。引き続きオレンジ香料をエタノールに希釈した香料液を約10分間噴霧した。この後、同装置で約10分間乾燥した。造粒物を取り出して30号(500 μ m)の篩で篩過して、オレンジ色のドライシロップを得た。得られたドライシロップについて、製剤的評価を行った。

【0063】

本ドライシロップの粒度分布を測定したところ、75 μ m以下の微粉の割合は5.4重量%であり、本組成物の良好な造粒性が確認された。また、上述の方法で崩壊性を評価したところ、本ドライシロップは速やかな崩壊性を示した。また、化合物1の濃度が49.4mg/mL(40mg(力価)/mL)となるように精製水を添加したところ、速やかに崩壊、さらに速やかに溶解し、澄明なオレンジ色の溶液となった(表8)。

【0064】

さらに、水に溶解した後の安定性を評価した。化合物1の濃度が49.4mg/mL(40mg(力価)/mL)となるように水に溶解させた本ドライシロップの水溶液5mLをガラス瓶に入れ密栓し、10℃で28日間保存し、液状および含量を測定した。組成物中の化合物1の含量の測定は前述の方法に準じた。

その結果、10℃で28日間保存した前後で、液状に変化はなかった。また、保存後の残存率は94.2%であった(表8)。すなわち、D-マンニトールを配合した本ドライシロップの水に溶解後の良好な安定性が示された。

【0065】

【表 8】

表 8	試料番号	26
成分組成比 (重量%)	化合物 1	12.35
	白糖	55.85
	D-マンニトール	29.75
	ヒドロキプロピルセルロース	2.00
	黄色 5 号	0.05
	オレンジ香料	微量
性状	オレンジ色の造粒物	
性状	オレンジ様	
造粒性評価	粒度分布 (%)	0.2
	500 μ m 以上	11.3
	355 ~ 500 μ m	72.5
	177 ~ 355 μ m	10.6
	75 ~ 177 μ m	5.4
	75 μ m 以下	
崩壊性評価 *		○
液状 **		
溶解後の安定性試験成績	開始時の液状	透明なオレンジ色
	10℃ / 28 日後	透明なオレンジ色
	10℃ / 28 日後	透明なオレンジ色
	残存率 (%)	94.2

*: ○ / 水を染み込ませたろ紙上に静置したリング (直径 12mm, 高さ 20mm) 中に試料 0.5g をに入れ、2 分後に造粒物の形状を認めない。
**: 試料 4g を水 10ml に溶解または分散させた時の液状を観察した。

【 0 0 6 6 】

従って、本発明の組成物は、良好な造粒性と速やかな崩壊性を有し、水に均一に溶解して澄明となり、ペネム系化合物の一つである化合物 1 を有効成分として、水に溶解後に安定であるドライシロップを提供することが確認された。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 経口服用時の口腔内において、あるいは用時溶解または用時懸濁時において、速やかな崩壊性や溶解性を有する、取り扱い性の良好な経口粒剤を製造することができる応用範囲の広い技術を開発する。

【解決手段】 白糖を用いる造粒によって得られ、結合剤は全くまたは少量しか含まない、速やかな崩壊性および溶解性を有する経口粒剤。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000001904]

1. 変更年月日 1990年 8月13日
[変更理由] 新規登録
住 所 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号
氏 名 サントリー株式会社